

Oneggi dell' A.

DOTT. ACHILLE CAPOGROSSI

B 9 19

***Intorno alla fuoriuscita dei parassiti
della malaria dai globuli rossi e al-
l'azione della chinina.***



ROMA
SOCIETÀ EDITRICE DANTE ALIGHIERI

1902

DOTT. ACHILLE CAPOGROSSI

*Intorno alla fuoriuscita dei parassiti
della malaria dai globuli rossi e al-
l'azione della chinina.*



ROMA

SOCIETÀ EDITRICE DANTE ALIGHIERI

1902

Estratto dal POLICLINICO (Sezione pratica), anno 1902

Roma - Tip. Nazionale di G. Bertero e C.

OSPEDALE DI S. SPIRITO IN ROMA.
Sezione Alessandrina, diretta dal prof. A. BIGNAMI

**Intorno alla fuoriuscita dei parassiti della
malaria dai globuli rossi e all'azione
della chinina (*).**

Nota II. del Dott. ACHILLE CAPOGROSSI, Assistente.

In una serie di cinque memorie presentate all'Accademia dei Lincei (1) LO MONACO e PANICHI avevano recentemente studiato l'azione delle soluzioni di chinina sui parassiti nei preparati di sangue malarico e avevano ritenuto che la fuoriuscita o il distacco dei parassiti dai globuli rossi (fuoriuscita che si osserva

(*) Nella 6^a nota di LO MONACO e PANICHI, di cui si occupa qui sotto il dott. CAPOGROSSI, trovo citato il mio nome accanto a quello del CAPOGROSSI, e ad entrambi dirette le critiche, delle quali quest'ultimo discute. Ora non è inutile rilevare, che, così nella comunicazione fatta all'Accademia medica di Roma, come nel resoconto dalla stessa pubblicato nel Supplemento al Policlinico e nel lavoro esteso, il CAPOGROSSI solo figura come autore delle ricerche sulla chinina. Non è già, si noti bene, che io non voglia riconoscere alcuna responsabilità nel lavoro del CAPOGROSSI: anzi son

per la penetrazione di dette soluzioni sotto il coprioggetti) fosse dovuto all'azione della chinina disciolta nei liquidi adoperati. Ammesso poi che il modo di agire di questo specifico fosse identico *in vivo* ed *in vitro*, gli AA. suddetti spiegavano il suo effetto benefico ritenendo che il parassita, caduto nel plasma si trovasse in condizioni deleterie per la sua vita ed evoluzione.

In una comunicazione fatta all'Accademia medica di Roma il 30 giugno 1901 (2) (presen-

lieto di affermare qui che, avendo seguito le ricerche di lui con molto interesse, ho piena fiducia nei suoi risultati. Ma sta il fatto, che di regola si deve citare come autore di un lavoro soltanto chi, pubblicandolo, vi mette il proprio nome: e d'altra parte, chi fa eseguire ricerche nel proprio laboratorio o presenta scritti di altri ad una Società o Accademia scientifica, non diventa per ciò solo collaboratore di questi.

Era ben naturale che io vedessi con piacere ripetere sotto i miei occhi le interessanti ricerche di LO MONACO e PANICHI; sulle quali, sebbene siano tutt'altro che inaccessibili e resistenti alla critica, gli AA. non hanno dubitato di porre le basi del *metodo razionale* per l'amministrazione di questo alcaloide: parrebbe infatti dalla lettura delle note degli AA. che, soltanto dopo le loro ricerche, il metodo di dosare e amministrare la chinina ai malarici possa dirsi razionale. E, d'altra parte, essi non hanno esitato a costruire sugli stessi fatti teorie o ipotesi riguardanti la patologia della malaria.

Ora, poichè le idee da questi AA. sostenute contraddicevano apertamente vari fatti a mio avviso bene stabiliti, non era forse inevitabile, che si sentisse il desiderio di formarsi un'opinione personale sui dati di fatto donde essi partivano? Questa l'origine delle osservazioni di CAPOGROSSI, al quale soltanto appartengono le ricerche sulla chinina. Per ciò egli risponde da solo alle critiche di LO MONACO e PANICHI, sebbene questi abbiano diretti anche a me i loro appunti.

A. BIGNAMI.

tata a mio nome dal prof. BIGNAMI), io avevo esposto i risultati di indagini fatte ripetendo le ricerche di LO MONACO e PANICHI, ed istituendone altre intorno allo stesso argomento. Quei risultati mi permettevano di concludere che la fuoriuscita dei parassiti dai globuli rossi nei preparati di sangue malarico non fosse dovuta all'azione della chinina, ma probabilmente ad un fatto fisico, potendosi riprodurre con la sola acqua distillata. Nell'ottobre scorso venne pubblicato dal giornale *Il Policlinico* l'estratto dell'intero mio lavoro che poi è uscito nella *Sezione Medica* dello stesso giornale (3).

Nei « Rendiconti dell'Accademia dei Lincei » comparisce ora una nuova nota (6^a) dei dottori LO MONACO e PANICHI (presentata dal socio prof. LUCIANI) intorno allo stesso argomento (4).

Questa ultima nota non porta elementi nuovi sulla questione, tranne che nella prima parte rifà la storia degli studi sulla chinina, storia che io avevo già ampiamente svolta nel mio lavoro suddetto (*).

Dopo le citazioni storiche, i suddetti AA.

(*) Sebbene io abbia inviato ai dottori LOMONACO e PANICHI verso la fine dello scorso ottobre l'estratto della mia pubblicazione, e sebbene di questa già nel « Policlinico » (sez. med. 1^o novembre) sia comparsa la parte che contiene la storia, pure i suddetti autori in questa loro ultima memoria (che porta la data del 1^o dicembre) non citano il mio lavoro, ma solo la comunicazione presentata all'Acc. med. di Roma il 30 giugno. Ciò mi costringe a ripetere qui alcune delle cose in quel lavoro contenute, perchè appunto costituiscono la risposta a varie obiezioni che quegli Autori muovono alle mie ricerche,

ritornano alla esposizione delle loro ricerche, e quindi confutano le mie.

Uno studio critico esatto su questo interessante argomento sarà solo possibile seguendo passo passo gli AA. nella enunciazione (spesso contraddittoria) dei loro precedenti risultati e nelle obiezioni principali a me fatte.

*
* *

Intorno al fenomeno della emigrazione del parassita dal globulo rosso, che si osserva ponendo accanto al coprioggetti in un preparato a fresco di sangue malarico una goccia di soluzione di bisolfato di chinina, gli AA. dicono:

« Se la soluzione di chinina è di media concentrazione, l'eccitamento del parassita va gradatamente aumentando e finisce col produrre il distacco di esso dall'eritrocito *cui era aderente*, il quale si scolora *sempre dopo e mai prima* della caduta nel plasma del parassita ».

È da notare anzitutto che nelle loro prime due note gli AA., parlando di *fuoriuscita*, ammettevano implicitamente che il parassita fosse *contenuto* nell'eritrocito. In seguito essi modificarono questa idea, che allora sembrava tuttavia adattarsi alla interpretazione dei fenomeni che osservavano, per adottare quella dell'aderenza dei parassiti ai globuli rossi.

E mentre nella nota 1^a (pag. 352 dei Rendiconti) dicono che la fuoriuscita è « un fenomeno attivo dipendente dalla vitalità del parassita stesso », nella nota 3^a (pag. 367) sospettano che non si tratti di fuoriuscita ma di « distacco *passivo* per effetto di una specie di irrigidimento protoplasmatico », e dopo ciò parlano

sempre di distacco. Ora poi (nota 6^a pag. 274) si dice che il distacco si produce « per l'eccitamento del parassita ». Quindi non sarebbe più un distacco *passivo*. Che cosa è dunque?

Inoltre gli AA. dicono che la decolorazione del globulo avviene sempre dopo e mai prima della caduta nel plasma del parassita.

A me sembra che il parassita esca nell'istante in cui il globulo si decolora: ma se la fuoriuscita avviene un poco prima o un poco dopo della completa decolorazione, ciò è indifferente.

Quello che interessa è che la fuoriuscita *non avviene mai* se il globulo non si rigonfia e non si decolora (e qui per fortuna siamo d'accordo), quindi non avviene *mai* se la soluzione adoperata non è ipotonica. Poco importa se vi sia la chinina o no. Anche soluzioni ipotoniche di cloruro di sodio possono produrre la fuoriuscita dei parassiti, come possono produrla l'acqua distillata e le soluzioni ipotoniche di chinina a cui si siano o no aggiunte piccole quantità di soluzione fisiologica. La chinina quindi certamente non è indispensabile alla produzione del fenomeno.

Ciò che è assolutamente indispensabile è il decoloramento del globulo parassitifero. Se infatti la chinina viene disciolta nella soluzione isotonica, la fuoriuscita non ha più luogo. E questo lo avevano notato anche i due suddetti osservatori.

* * *

Più avanti gli AA. dicono: « Avendo osservato che col somministrare ad un malarico di terzana primaverile una dose di chinina *equi-*

valente a quella che in vitro produceva il distacco del parassita, si otteneva la scomparsa dell'accesso febbrile, ci siamo serviti di questo fenomeno (che rappresenta una delle fasi d'azione della chinina) per stabilire la dose *razionale* di chinina capace di produrre la guarigione nei vari tipi d'infezione malarica ».

È necessario conoscere il modo con cui gli AA. trovavano la dose *razionale* di chinina da somministrarsi per bocca, equivalente a quella quantità di alcaloide sciolto che impiegavano nell'esperienza. Se per esempio la soluzione di chinina adoperata, capace di determinare la fuoriuscita del parassita dal globulo, era di 1 : 4500, la diluizione reale della chinina sotto il vetrino era di $1 : 2 \times 4500$, perchè si presume che la goccia di sangue impiegata a fare il preparato e la goccia di soluzione di chinina siano uguali. Siccome poi la quantità totale di sangue di un uomo adulto è di 5 litri, essi ponevano la proporzione :

$$1 : 2 \times 4500 :: x : 5000$$

e di qui traevano il valore di x quantità di chinina corrispondente alla quantità adoperata in vitro.

Ora per porre un rapporto numerico è necessario che i termini non soffrano alcuna variazione anche piccola, perchè l'errore nella operazione viene ad essere moltiplicato. Nel nostro caso vi sono invece dei termini che possono variare, e alcuni moltissimo. Anche se si vuole ammettere che la goccia di soluzione di chinina e la goccia di sangue siano perfettamente uguali (come esigono i numeri), non si può stabilire mai con precisione la

quantità di liquido penetrato intorno al globulo rosso che si osserva, perchè la penetrazione del liquido stesso non è uniforme in tutti i punti del preparato. Inoltre il calcolo degli AA. ammette implicitamente che tutta la chinina presa per bocca si trovi ad un dato momento in circolo, il che certamente non è.

Il calcolo suddetto ammette ancora che la quantità totale di sangue circolante in un adulto sia di 5 litri, ma questa cifra è certo sempre approssimativa.

Anche dato quindi che il rapporto possa farsi, vi sono troppe variazioni nei suoi termini perchè i risultati possano avere valore.

Io ho veduto che le forme parassitarie di *terzana estiva* fuoriuscivano anche con soluzioni di chinina all'1:30000. Applicando il calcolo suddetto si verrebbe alla conclusione che 8 centigrammi circa di alcaloide dato per bocca sarebbero sufficienti a guarire l'infezione!

Tale mia osservazione, che cioè anche le forme parassitarie di *terzana estiva* possono, come le *primaverili*, fuoriuscire dai globuli rossi con deboli soluzioni di chinina, non si accorda con ciò che viene asserito dagli AA.

Questi dicono infatti che tali forme non potrebbero fuoriuscire se non adoperando soluzioni molto forti (1:200) le quali non corrispondono (sempre secondo il solito calcolo) a dosi medicinali di specifico, ma a dosi tossiche (12.50 gr.). Ma, per la produzione di speciali *sostanze antiparassitarie*, la resistenza dei parassiti estivi della 2^a fase di sviluppo verrebbe ad essere diminuita in modo che su essi potrebbero agire anche le soluzioni deboli di

alcaloide, corrispondenti a dosi medicinali. Sui parassiti estivi della 1^a fase invece non avrebbe luogo l'azione attenuante di dette sostanze, e quindi su essi la chinina in deboli soluzioni non potrebbe mai in vitro produrre il suo effetto, e corrispondentemente le dosi terapeutiche del rimedio non potrebbero agire *in vivo*.

Questo modo di intendere l'azione della chinina non solo è in contrasto con ciò che si può vedere in vitro (perchè, come ho detto, anche le forme estive fuoriescono con deboli soluzioni di chinina o con acqua), ma non si concilia neppure con quello che è stato osservato, studiando il sangue di malarici estivi chinizzati, dal BACCELLI e dal MARCHIAFAVA e BIGNAMI. Questi autori hanno veduto che anche durante l'apiressia la chinina agisce a dosi terapeutiche sui giovani parassiti delle febbri estive.

* *

Conseguentemente a questo modo di considerare le cose, di ritenere cioè che la guarigione delle febbri estive con la chinina avvenga in quanto questa è coadiuvata nella sua azione dalle supposte sostanze antiparasitarie producentisi nell'organismo, gli AA. spiegano l'esito letale in alcune perniciose con la mancata produzione di tali sostanze. Per tale difetto, lo specifico secondo gli AA. non potrebbe agire sui parassiti e quindi avverrebbe la morte.

Tale spiegazione non regge dinanzi al fatto che la morte per malaria può avvenire anche quando, per azione della chinina, sono scomparsi tutti o quasi tutti i parassiti dal sangue.

Inoltre, se le invocate sostanze antiparassitarie (senza le quali la chinina non potrebbe agire sui parassiti estivi) si producono, secondo gli AA., durante la febbre, come spiegare l'effetto utile dello specifico nelle perniciose nelle quali non vi è febbre? In queste, mancando con la febbre le sostanze antiparassitarie, la chinina non dovrebbe avere alcuna azione; invece fortunatamente avviene spesso il contrario, perchè anche le perniciose apirettiche possono guarire con la chinina.

Dunque anche queste conclusioni riguardanti la patologia della malaria che gli AA. deducono dalle loro osservazioni intorno agli effetti della chinina in vitro, non si accordano coi dati di fatto fornitici dalla clinica. È lecito quindi anche per questo concludere che il loro modo di concepire l'azione terapeutica di quell'alcaloide non può essere rispondente alla verità.

* * *

Gli AA. dicono più avanti nella loro 6^a nota che nelle loro ricerche solevano aggiungere alla soluzione di chinina adoperata « *tanto cloruro sodico* da ottenere la non dissoluzione dei globuli rossi ». Ciò non è precisamente quello che hanno detto antecedentemente nella nota 1^a (pag. 350 dei Rendiconti). Infatti in questo punto (e anche più avanti nella nota 2^a) gli AA. dicono che aggiungevano alle soluzioni di chinina « pochissime gocce di soluzione al 0.90 % di cloruro sodico ». — La distinzione non è inutile come potrebbe sembrare. Infatti è evidente che se alle soluzioni di chinina si aggiunge cloruro sodico solo, si può

arrivare ad una soluzione che realmente non decolori i globuli rossi, cioè che sia isotonica, mentre ciò non si otterrà, e non si ottiene mai aggiungendo alla soluzione acquosa di chinina delle gocce di soluzione al 0.90 % di Na Cl. Quale dei due procedimenti è stato dunque seguito?

* * *

Poco appresso (nota 6^a) gli AA. riferendosi alle loro note precedenti, dicono: « con l'acqua distillata e con la soluzione isotonica al 0.90 % di cloruro sodico il fenomeno del distacco del parassita non potè mai essere riscontrato ».

Intanto dalla lettura delle cinque note precedenti *non* risulta che gli AA. abbiano fatto, come per le soluzioni di chinina, ripetute esperienze con acqua distillata.

Inoltre questa asserzione degli AA. che cioè il parassita non si *distacchi* con l'acqua distillata è contraddetta da essi stessi perchè più avanti (nota 6^a, pag. 277 dei Rendiconti) ammettono che il fenomeno possa avvenire anche con la sola acqua distillata per correnti molto violente.

Si vede dunque che nelle esperienze precedenti gli AA. non avevano mai osservato nei preparati una corrente di acqua distillata molto violenta (eppure è molto facile a prodursi) altrimenti avrebbero veduto avvenire per essa *il distacco* (come essi dicono) del parassita dal globulo, e ne avrebbero parlato.

Ma, come ho detto, ciò non è stato descritto, mentre invece il fenomeno della fuoriuscita con l'acqua distillata si osserva spesso, molto spesso sperimentando e anche per correnti

non violente, altrettanto spesso che con le soluzioni ipotoniche contenenti o no chinina.

* *

Più avanti gli AA. asseriscono che le soluzioni clorurate e chinizzate (che essi adoperavano) erano tali che non scioglievano i globuli rossi del preparato. Ma nella nota 1^a (pag. 350 dei Rendiconti) è detto invece che il globulo parassitifero (che è quello che interessa) si decolora mentre gli altri rimangono normali. *Dunque* l'emoglobina del globulo parassitifero si dissolveva nel liquido adoperato.

Non mi risulta essere esatto inoltre quello che dicono gli AA. relativamente agli altri globuli. Io ho veduto che aggiungendo poche gocce di soluzione al 0.90 per cento di Na Cl alle soluzioni di chinina che LOMONACO e PANICHI adoperavano nella terzana comune, e nella quartana, si aveva un liquido il quale dissolveva non solamente il globulo parassitifero, ma anche gli altri.

In seguito LOMONACO e PANICHI mi attribuiscono l'asserzione che « l'acqua distillata o la soluzione di cloruro sodico sono le condizioni essenziali per poter riuscire ad assistere al distacco del parassita dal globulo rosso ». Per quanto si rilegga la mia comunicazione non risulta che ciò sia stato detto. Anzi della soluzione, di cloruro sodico, come coefficiente della fuoriuscita dei parassiti, non si parla affatto nella mia comunicazione da essi citata. Se ne parla invece nel lavoro da *me* pubblicato e da essi non citato. Ma in questo lavoro non è detto che la soluzione

di cloruro sodico è condizione essenziale per osservare il fenomeno. È detto solamente che con la soluzione al 0.45 per cento e al 0.30 per cento di Na Cl si può determinare in vitro la fuoriuscita di alcune forme parassitarie dal globulo rosso.

Per ciò che riguarda l'acqua distillata si può dire realmente che essa è essenziale alla produzione del fenomeno, perchè entra nella costituzione delle soluzioni ipotoniche con le quali il fenomeno stesso si può ottenere.

*
* *

E passiamo all'argomentazione successiva. Gli AA. dicono: « se l'acqua distillata (lascio *la soluzione di Na Cl* per la ragione detta sopra) è la condizione essenziale per poter riuscire ad assistere al distacco del parassita dal globulo rosso, non si riesce a comprendere per quale ragione tutte le volte che si voleva da noi studiare la resistenza di una forma parassitaria alla chinina, nella serie graduale di soluzioni chininiche di cui disponevamo, solamente alcune, costituenti una porzione della serie suddetta erano adatte a produrre il fenomeno; mentre le altre di concentrazione più leggera o più forte ci guidavano a raggiungere lo scopo, facendoci notare le altre fasi di azione della chinina sul parassita malarico. »

La risposta è molto semplice: la cosa non si può comprendere, perchè non risponde ai fatti che si osservano. Infatti si può vedere l'emigrazione di una data forma primaverile dal globulo rosso con una soluzione all'1 per mille di bisolfato di chinina (clorurata) o pure

in un preparato di confronto (fatto nell'istesso tempo e con l'istesso sangue) con una soluzione all'1:30,000 dell'istesso sale. La *serie* come si vede è *molto* estesa e la resistenza e quindi la virulenza del parassita si dovrebbe ritenere compresa entro limiti *molto grandi*, se questo metodo di ricerca adoperato dagli AA. fosse un indice esatto per misurarla. Il limite della resistenza poi si estende anche di più perchè anche la sola acqua distillata produce l'istesso effetto e nell'istesso modo.

*
*
*

Un'altra domanda fanno gli AA. « Se tutti i nostri risultati sono dovuti al solvente e non alla chinina in esso disciolta, perchè le forme estive resistentissime alla chinina, non si distaccano dall'eritrocito, con quelle soluzioni chininiche leggere che sono adatte a produrre il medesimo fenomeno sui parassiti della *terzana primaverile*? »

Anche la risposta a questa domanda è contenuta nelle mie ricerche. Le forme estive possono fuoriuscire anche con le soluzioni che si adoperano per la *terzana comune* e per la *quartana* (1:2000 - 1:30,000).

*
*
*

Successivamente gli AA. esaminano per quali ragioni io ho concluso che l'acqua distillata determina *ora sì, ora no* la fuoriuscita dei parassiti. La ragione è questa. Il fatto è che nello stesso preparato, nel quale si può assistere alla fuoriuscita di una forma con l'acqua distillata, si può vedere invece che altre forme di uguale grado di sviluppo sono

rimaste incluse nelle ombre o in globuli non decolorati.

Io ho cercato di dare a questo fenomeno una spiegazione nell'ultima parte del mio lavoro. Mi sembra che l'altro coefficiente della fuoriuscita dei parassiti dai globuli rossi consista, oltre che nella ipotonia dei liquidi adoperati, nel rigonfiarsi dello stroma globulare prima del protoplasma parassitario. Ma comunque il fatto possa spiegarsi, è certo che esso esiste. Ed esiste, non solo per l'acqua, ma anche per le soluzioni di chinina capaci di determinare la fuoriuscita dei parassiti nei preparati.

In altre parole l'acqua o le soluzioni ipotoniche di chinina o di cloruro di sodio, possono produrre *in vitro* l'emigrazione dei parassiti dai globuli rossi, ma questo non è un fenomeno costante in condizioni di esperienza apparentemente uguali, perchè appunto non è uguale ed uniforme la penetrazione del liquido sotto il vetrino.

Non è dunque in *cattive condizioni sperimentali* che il fenomeno alcune volte si osserva, altre no, ma nelle comuni condizioni in cui si compie l'esperienza e nello stesso preparato in cui essa, in un dato campo di osservazione dà (tanto per la chinina sciolta come per la sola acqua) risultato positivo.

Ed è veramente strano che gli AA., i quali attribuiscono alle cattive condizioni sperimentali i risultati che io ho ottenuti con l'acqua, non dicono poi chiaramente come si fa a mettersi in condizioni buone.

Essi credono che l'acqua possa produrre meccanicamente il distacco del parassita dal

globulo quando le correnti liquide del preparato sono molto violente.

Per comprendere questo meccanismo bisogna anzitutto ammettere che il parassita sia *aderente* e non *dentro* il globulo. E questo è ben lungi dall'essere dimostrato. Inoltre bisogna ammettere ancora che mentre la corrente non riesce a spostare il globulo parassitifero dal campo di osservazione, sia invece talmente forte da distaccare il parassita. Il modo di prodursi del fenomeno sarebbe così complicato che non si comprende come si osservi così spesso, e anche per le correnti non forti con le quali io ho sperimentato e che sarebbero secondo gli AA. una condizione essenziale per l'attendibilità dei risultati.

Se le correnti sono violente, invece molto spesso non si vede più nulla perchè anche il globulo parassitifero è trascinato via. La fuoriuscita si osserva sovente quando nel preparato non è più visibile l'effetto di alcuna corrente, pure essendo notevole nel campo di osservazione la quantità di liquido penetrato, come si vede dal rapido impallidire delle emazie.

La fuoriuscita, come io l'ho descritta, avviene in modo che non lascia dubbi in chi osserva che la corrente sia estranea alla produzione del fenomeno, e nelle sue fasi si presenta *identicamente* tanto se si adopera l'acqua, come se si adopera una soluzione ipotonica di chinina. I parassiti di terzana comune di media grandezza (che si prestano molto bene all'osservazione) perdono i loro pseudopodi e allungandosi e come scivolando escono da un punto della periferia del globulo.

È da notare inoltre, come si vede dai risultati da me riportati, che io non ho veduto la fuoriuscita dei parassiti, aggiungendo una goccia di acqua distillata a lato del vetrino, solamente *qualche volta*, come direbbero Lo MONACO e PANICHI, ma un *grandissimo numero di volte*.

Quando si può determinare la fuoriuscita di una data forma parassitaria con una soluzione di chinina (aggiunta o no di gocce di soluzione al 0.90 % di NaCl), è dato anche di riprodurla in preparati fatti con l'istesso sangue e nell'istesso tempo con una soluzione più concentrata o molto più diluita dell'istesso alcaloide, o anche con una soluzione ipotonica di cloruro sodico, o con acqua distillata. Il fenomeno si produce con le stesse modalità adoperando tutti questi diversi liquidi. *Dunque* esso è *indipendente* dalla presenza della chinina nei liquidi stessi.

Che se si volesse ritenere esser la forza della corrente quella che trascina via i parassiti dai globuli, bisognerebbe allora logicamente ammettere che sia sempre questo stesso fattore che produce il fenomeno, non la chinina.

* * *

Gli AA. citano poi le ricerche di MARCHIAFAVA e CELLI i quali, mescolando una goccia di acqua distillata al sangue uscente dalla ferita e colorando in seguito il preparato disseccato, hanno veduto i parassiti contenuti ancora nei globuli decolorati. Dunque, gli AA. dicono, per questi osservatori i parassiti per azione dell'acqua distillata rimangono sempre

aderenti agli stromi degli eritrociti. Dunque (secondo essi) io mi trovo in contraddizione coi più noti studiosi della malaria.

Ma le condizioni dell'esperienza su citata non sono uguali a quelle da me descritte. Io non ho mai parlato di parassiti fuoriusciti o fuoriuscenti in un preparato di sangue trattato prima con acqua. Se la fuoriuscita del parassita avviene, si ha appunto quando il liquido penetra nel preparato. L'esperienza di MARCHIAFAVA e CELLI dimostra che vi sono dei parassiti ancora inclusi dentro gli stromi (questi sperimentatori non dicono *aderenti agli stromi*) dopo l'azione dell'acqua sul sangue. Questo anzi dimostra una volta di più che la fuoriuscita non avviene sempre.

E se MARCHIAFAVA e CELLI ed altri osservatori, pur facendo agire l'acqua sui preparati di sangue malarico, non hanno avuto l'occasione di vedere fuoriuscire i parassiti dai globuli rossi, appunto perchè il fenomeno non si verifica sempre, non si deve dimenticare che questi stessi ed altri osservatori, pure adoperando le soluzioni di chinina, non avevano mai notato la fuoriuscita dei parassiti. Lo MONACO e PANICHI quindi si trovano essi in grave contraddizione coi migliori e più noti studiosi della malaria, ai quali certo si farebbe un torto molto più grave se si pensasse per un solo momento che le loro osservazioni intorno all'azione in vitro delle soluzioni di chinina (che sono state sperimentate molto più dell'acqua distillata) fossero incomplete.

Ma non è a meravigliarsi che gli A.A. si trovino in contraddizione con le ricerche di

altri, quando, come si è visto, così spesso contraddicono sè stessi.

* *

Che molti dei fenomeni i quali si osservano durante l'azione delle soluzioni acquose di chinina non siano dovuti alla chinina, ma all'acqua in cui questa è disciolta, ci è dimostrato anche da ciò che gli AA. dicono intorno alle modificazioni che si osservano nelle forme grandi quartanarie (così dette forme libere).

In queste forme (secondo gli AA.) « per l'azione della chinina il parassita da rotondo si fa talora oblungato e i granuli si allontanano fra loro. Continuando l'osservazione, si nota che nella forma parassitaria, in seguito a un processo di divisione, ha luogo la segmentazione del parassita in un numero limitato di piccole sporule trasparenti di grandezza variabile, alcune con pigmento, altre senza, come si vede nella figura ».

Ora è evidente dalla descrizione e dall'esame della figura (4^a) annessa che gli AA. hanno scambiato per una forma di sporulazione, una di quelle frammentazioni in corpiccioli irregolari che si verificano non di rado in queste forme nei preparati comuni senza alcuna aggiunta di liquidi, e spesso per l'aggiunta di acqua. Infatti nessuno ha mai descritto sporulazioni con grandezza variabile delle spore e nessuno conosce spore pigmentate. Ciò che gli AA. hanno veduto è evidentemente dovuto all'azione dell'acqua nella quale è sciolta la chinina, come pure all'azione dell'acqua è dovuta la fuoriuscita dei parassiti.

CONCLUSIONI.

Dai risultati delle mie esperienze e dalle considerazioni esposte in questa nota, le quali mi permettono di ritenere che quei risultati non possono essere modificati dalle cose contenute nella 6^a comunicazione di LO MONACO e PANICHI; credo si possano fare le seguenti conclusioni intorno ai punti principali della questione:

1. La fuoriuscita dei parassiti malarici dai globuli rossi del sangue può essere determinata indifferentemente nei preparati con l'acqua distillata, o con soluzioni ipotoniche di chinina o di cloruro di sodio.

2. Condizioni indispensabili alla produzione del fenomeno sono il rigonfiamento e la decolorazione del globulo ospite, in seguito allo squilibrio osmotico stabilitosi fra esso ed il nuovo ambiente artificiale, per la penetrazione di soluzioni ipotoniche nel preparato. Si deve ritenere quindi che la fuoriuscita è, in queste circostanze, nulla più che un fenomeno fisico.

3. Si può ammettere che un altro coefficiente della fuoriuscita consista probabilmente nel rigonfiarsi dello stroma globulare prima del protoplasma parassitario.

4. Il concetto della sede endoglobulare dei parassiti si presta ad una logica interpretazione di tutti questi fenomeni. Lo stroma imbevendosi di liquido, e da discoide facendoci sferico, spingerebbe fuori il parassita innicchiato nel suo interno.

5. Anche dato però che questo modo di spiegare la fuoriuscita dei parassiti possa

essere per nuove ricerche modificato, è certo che la presenza della chinina nelle soluzioni aggiunte ai preparati di sangue malarico non è in relazione con la fuoriuscita degli emosporidi dai globuli rossi, potendosi ottenere questo fenomeno nelle stesse condizioni di esperienza per soluzioni di alcaloide molto diverse fra loro, o con altri liquidi; e, anche con questi svariatisimi mezzi, non essendo un risultato costante, ma dipendente dalle condizioni suindicate (n. 2, 3).

6. Aggiungendo la chinina al sangue malarico in modo che il rigonfiamento e la decolorazione dell'eritrocito parassitifero più non avvengano (soluzioni di chinina fatte nella isotonica o vetrini chinizzati) di regola non si verifica mai neanche la fuoriuscita dei parassiti.

Non si può ritenere quindi che l'azione terapeutica della chinina consista nel determinare l'emigrazione del parassita dal globulo rosso.

7. La chinina agisce in vitro determinando l'immobilità dei parassiti in via di sviluppo, e talora inducendo in essi delle modificazioni per le quali assumono un aspetto più opaco e talvolta una tinta emoglobinica, o pure si fa distinto in essi un corpicciuolo jalino nettamente limitato, circondato da un alone chiaro (nucleo e cromatina nucleare).

Roma, 31 dicembre 1901.

BIBLIOGRAFIA.

1. LO MONACO e PANICHI. *L'azione dei farmaci antiperiodici sul parassita della malaria*. Rendiconti della R. Accademia dei Lincei (Scienze fisiche, matematiche e naturali - 1° e 2° semestre 1899 - 1° semestre 1900 - 1° semestre 1901.
 2. Atti della R. Accademia di Roma - oppure questo periodico 13 luglio 1901.
 3. CAPOGROSSI. *Intorno all'azione della chinina sui parassiti della malaria*. - Policlinico - Sezione medica, 1901, n° 12 e n° 12 bis.
 4. Rendiconti della R. Accademia dei Lincei - 1° dicembre 1901.
-

IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI FRANCESCO DURANTE

DIRETTORE DELLA R. CLINICA MEDICA
DI ROMA

DIRETTORE DEL R. ISTITUTO CHIRURGICO
DI ROMA

Con la collaborazione di altri Clinici, Professori e Dottori, italiani e stranieri

IL POLICLINICO

nella sua parte originale pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicché i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della chirurgia e dell'igiene

IL SUPPLEMENTO tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle scienze mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste su ogni ramo delle scienze suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

IL SUPPLEMENTO pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di medicina e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici, avendo scelto all'uopo speciali corrispondenti.

IL SUPPLEMENTO non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc. ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formole.

IL SUPPLEMENTO pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

IL SUPPLEMENTO pubblica le disposizioni sanitarie emanate dalla Direzione Generale di Sanità, potendo esserne informato immediatamente.

IL SUPPLEMENTO pubblica in una parte speciale tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

IL SUPPLEMENTO tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgeranno al *Policlinico* per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica una rubrica speciale e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli verranno richieste.

IL POLICLINICO E IL SUPPLEMENTO contengono ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri editi recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

A questo proposito si invitano gli autor a mandare copia delle opere e delle monografie da loro pubblicate.

IL POLICLINICO E IL SUPPLEMENTO dunque, per gl'importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia i più completi possibili e che meglio rispondono alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI:

	Italia	Unione postale
1. Alla sezione medica ed al Supplemento settimanale L.	15	20
2. Alla sezione chirurgica ed al Supplemento » »	15	20
3. Alle due sezioni ed al Supplemento » »	20	27
4. Al solo Supplemento » »	10	12.50
Un numero separato del <i>Policlinico</i> Lire UNA		Fr. oro
Un Numero del Supplemento Cent. 50.		

Il *Policlinico* si pubblica due volte il mese in fascicoli illustrati di 48 pagine, che in fine di anno formeranno due volumi distinti, uno per la sezione medica e l'altro per la sezione chirurgica.

Il *Supplemento* si pubblica una volta la settimana in fascicolo di 48 pagine.